

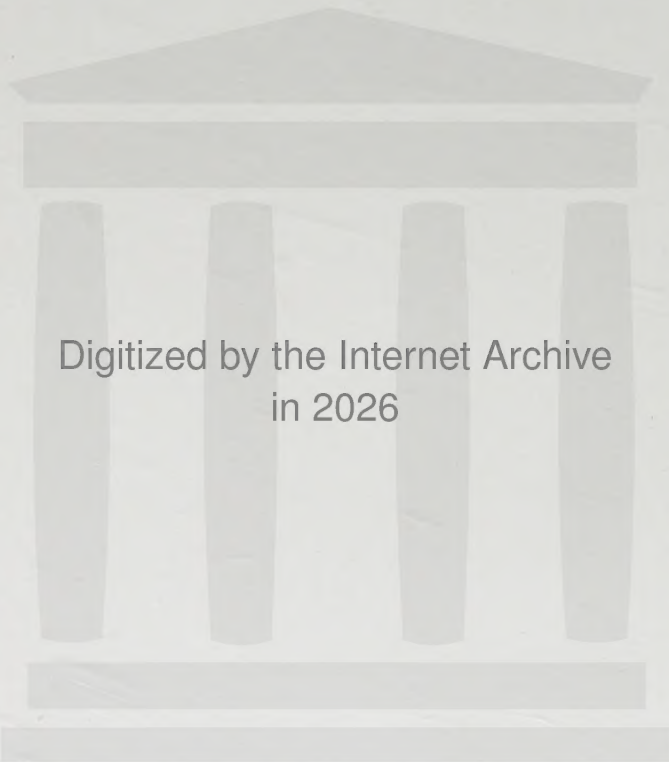
Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
Direktor : Prof. Dr. L. Felix Müller

KERNMESSUNGEN AN ERYTHROCYTENVORSTUFEN
DES HUNDES

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmut Schrank
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1964
Journal-Nr. 475



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
Direktor : Prof. Dr. L. Felix Müller

KERNMESSUNGEN AN ERYTHROCYTENVORSTUFEN
DES HUNDES

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmut Schrank
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1964
Journal-Nr. 475

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Dekan : Prof. Dr. J. Boch
Referent : Priv. Doz. Dr. H. Niepage
Korreferent : Prof. Dr. L. F. Müller



Tag der mündlichen Prüfung : 17. 12. 1964

I. Einleitung.

Eine Voraussetzung für die Aufrechterhaltung der Gesundheit ist beim Warmblütler ein ausreichender Bestand an funktionsfähigen Erythrocyten im Gefäßsystem. Die begrenzte Lebenszeit der roten Blutkörperchen verlangt andauernd einen Nachschub aus den Stätten der Blutbildung. Durch die Knochenmarkspunktion besteht die Möglichkeit, am lebenden Tier - erforderlichenfalls wiederholt - Einblick in die cytologische Zusammensetzung des blutbildenden Gewebes zu nehmen. Kenntnisse über die Aussagemöglichkeit anhand des Knochenmarkpunktates haben daher klinische Bedeutung. Für die Beurteilung eines Sternalpunktates spielt die Feststellung des Häufigkeitsanteiles der verschiedenen im Knochenmark vertretenen Zellsysteme eine Rolle. Die prozentuale cytologische Zusammensetzung gibt jedoch nur unvollkommene Auskunft über Hypertrophie oder Atrophie der Zellsysteme. Das hämopoetisch aktive Gewebe kann sich nach Bedarf ins Fettmark ausdehnen oder daraus zurückziehen, ohne daß derartige Veränderungen klinisch erfaßt werden können. Über den tatsächlichen Bestand an blutbildendem Gewebe ist eine Aussage nicht möglich. Umsomehr gewinnen Untersuchungen an Bedeutung, die der cytologischen Aufschlüsselung innerhalb eines Zellsystems dienen.

Innerhalb des erythropoetischen Systems werden nach morphologischen Kriterien herkömmlich drei Typen von kernhaltigen Erythrocytenvorstufen unterschieden :

Proerythroblasten , Makroblasten und Normoblasten .

Durch Untersuchungen in jüngerer Zeit (s. Schrifttum) wurde für das erythropoetische System des Menschen gefunden, daß sich auf Grund des Kernvolumens fünf Klassen von kernhaltigen Erythrocytenvorstufen im Knochenmark unterscheiden lassen, die durch bestimmte Kernvolumen- und Häufigkeitsverhältnisse untereinander in Beziehung stehen .

Es war meine Aufgabe, anhand von Kernmessungen an Erythrocytenvorstufen des Hundes zu prüfen, ob ähnliches auch für diese Tierart gilt.

II. S c h r i f t t u m .

Das Knochenmark wurde 1868 von NEUMANN als das Organ der normalen Erythro-, Granulo- und Thrombopoese erkannt.

PAPPENHEIM, FERRATA und NAEGELI arbeiteten die heutige Anschauung über die Erythropoese aus. Danach geht die Entwicklung von einer gemeinsamen Stammzelle, dem basophilen Erythroblasten oder Proerythroblasten, über kernhaltige Vorstufen zum Erythrocyten. Sie erklären die Entstehung der Blutzellen durch homoplastische Mitose, bei der die Tochterzellen der Mutterzelle in Größe und morphologischer Struktur gleichen. Daran anschließend sollte eine Ausreifung stattfinden.

1903 prägte R. HERTWIG den Begriff der Kern-Plasma-Relation, womit das Verhältnis der Masse des Kerns zur Masse des Protoplasmas gemeint ist. Er fand, daß bei Zellen mit gleicher morphologischer Bedeutung die Halbierung der Kernmasse zu Zellen halber Größe, die Verdoppelung der Kernmasse zu Vergrößerung des Zellvolumens führt.

HEIDENHAIN machte 1907 den Versuch, die Tatsache der morphologischen Struktur der Zelle mit Hilfe einer Teilkörper- und Protomerentheorie auf allgemein gültige Regeln der Entwicklung zurückzuführen. Er nahm an, daß in Plasma und Kern je eine konstante Anzahl teilungsfähiger Lebenseinheiten (Protomeren) vorhanden sind, die sich bei der Zellteilung spalten und durch Assimilation wieder auf den früheren Stand gebracht werden. Dadurch sollte die Kern-Plasma-Relation $\frac{MK}{MP}$ (Masse des Kerns / Masse des Plasmas), die als konstant angenommen wurde, nach der Teilung für beide Tochterzellen wegen der Verdoppelung der Gesamtwerte unter Beibehaltung der Kern-Plasma-Relation das volumetrische Verhältnis :

2 MK

2 MP ergeben.

1908 schrieb R. HERTWIG über innere Ursachen, die die Kern-Plasma-Relation bei Wachstum und Teilung modifizieren. Die Zellvermehrung durch Zellteilung erfolgte nach HERTWIG durch Veränderung des Verhältnisses von Kern und Plasma während des Wachstums. Kern und Plasma wachsen nicht proportional, die Kern-Plasma-Relation erfährt eine Verschiebung zu Gunsten des Plasmas, wodurch sich eine Kern-Plasma-Spannung entwickelt, die zur Ursache der Teilung wird.

JAKOBJ nahm im Jahre 1925 Zellkernmessungen vor und entdeckte daß "rhythmische Wachstum der Zellen". Er maß die Kerne von 100 bis 500 Zellen verschiedener Organe mit dem Okularmikrometer und errechnete ihre Volumina nach der Kugelvolumenformel. Die Häufigkeitsverteilung der Kernvolumina ließ erkennen, daß bei der gleichen Zellart mehrere Gipfel vorkommen können, die in bestimmtem Abstand voneinander auftreten; die unter den Gipfeln auf der Abszisse angegebenen Volumina verhalten sich wie 1:2:4:8 usw. In diesem Zusammenhang stellte JAKOBJ den Begriff der "Regelklasse" auf, die die Volumenklasse unter dem höchsten Gipfel bezeichnete.

Neben den homoplastischen Mitosen in der Erythropoese nahmen WEIDENREICH und MAXIMOW (1927) auch heteroplastische an, durch die mittels differenzierender Karyokinesen neue Entwicklungsstadien entstehen sollten. Unter heteroplastischen Mitosen versteht man Zellteilung zu neuen, höher entwickelten Formen.

1931 führte JAKOBJ volumetrische Untersuchungen an susafixierten und in Paraffineinbettung geschnittenen Präparaten von menschlichen Organen durch. In den Häufigkeitsverteilungen ergaben sich wiederum Gipfel über Zellklassen, deren Volumina sich wie 1:2:4:8 usw. verhielten. Die höheren Klassen dieser Reihe sollten aus der kleinsten, embryonal schon vorhandenen "Grundklasse" durch rhythmisches Wachstum hervorgegangen sein.

JAKOBJ unterschied also: eine Grundklasse, eine Regelklasse (das ist die durch die meisten Zellen ausgezeichnete Klasse) und schließlich noch größere und kleinere als die Regelklasse.

Als Zellen mit dem kleinsten im menschlichen Körper vorkommenden Kernvolumen betrachtete JAKOBJ die Erythroblasten (nach heute angewandeter Nomenklatur Normoblasten). Er gab diesen Kernen das Volumen $K1/8$. SAUSER fand Zellen dieses Kerntyps sonst nur noch im Thymus bei den sogen. kleinen Lymphocyten.

FREERKSEN zeichnete 1933 mit dem Abié'schen Apparat bei 1500 facher Vergrößerung die Kerne verschiedener Organzellen vom Meerschweinchen und Kaninchen (pro Organ 200 bis 500 Kerne). Er maß die doppelten Durchmesser und verglich ihre dritten Potenzen, also nicht die wirklichen Volumina. Auch bezeichnete er nicht wie JAKOBJ die in der Leber gefundene Regelklasse, sondern die kleinste gefundene Kernklasse mit $K1$. Das war beim Kaninchen die kleinste Erythroblastenklasse. Die anderen Klassen ergaben

sich aus ihr durch Verdoppelung. K 1 galt also nur für den speziellen Fall. FREERKSEN nannte sie " Grund-oder Elementarklasse ". Die " Regelklasse " als die am häufigsten vorkommende war nicht immer deutlich; es kamen auch zwei annähernd gleich hohe Gipfel vor.

FREERKSEN's Messungen an Erythrocyten führten bei erwachsenen Tieren zu eingipfligen Kurven, während die der Embryonen Mehrgipfligkeit aufwiesen. Das Auftreten mehrerer Gipfel in der Erythrocytenkurve wertete er als Folge des Vermögens aller Erythroblastengruppen, Erythrocyten bilden zu können . Die Größe der Erythrocyten sollte also abhängig von der Größe der Erythroblasten sein, woraus sich die Entstehung der Makrocyten und Mikrocyten erklären ließe.

Durch Befunde an pathologisch verändertem Blut und Knochenmark fand ROHR 1940 , daß zur Erklärung schneller Strukturveränderungen des Knochenmarks zwei Teilungsarten nötig sind: eine homoplastische Mitose, wie sie schon PAPPENHEIM, FERRATA und NAEGELI angenommen hatten , und eine heteroplastische Mitose, wie sie WEIDENREICH und MAXIMOW angegeben hatten. Daneben sollte noch eine Ausreifung erfolgen, die die endgültige Struktur der reifen Blutzellen je nach dem Stadium der Vorstufe , von der aus sie erfolgte, bestimmt. Daraus würde sich die unterschiedliche Größe der Erythrocyten ergeben. Der Vergleich von Kernklassen wurde besser möglich, nachdem HINTZSCHE die logarithmische Darstellung eingeführt hatte.

Vor HINTZSCHE hatte JAKOBY die Häufigkeiten nach Kerndurchmessern und später nach Volumenwerten in Säulen geordnet. Die Gipfel waren zwar zu erkennen, aber da sie sich auf arithmetische Anordnung der Volumenklassen aufbauten, die durch Millimeterablesung bedingt waren, fielen sie nicht immer mit den von HINTZSCHE geforderten " materialgerecht " ermittelten Gipfeln zusammen. Bei der graphischen Darstellung gab es "bizarre" Formen, die mit steigendem Volumen in die Länge gezogen und abgeflacht waren. Die Kurven zeigten keine Ähnlichkeit mit der "Gauß'schen Kurve" (variationsstatistisch als " Kurve der Normalverteilung " bekannt), die zu erwarten gewesen wäre. Die Gipfel rücken mit wachsenden Volumenwerten (nach rechts) immer weiter auseinander, während sie sich mit abnehmenden Volumenwerten zusammendrängen.

Da man aber aus der Lage der Häufigkeitsmaxima das Gesetz abgeleitet hatte, demzufolge das Volumenwachstum der Kerne in Verdoppelungsschritten erfolgt und man dabei jeden Schritt als

biologisch gleichwertig betrachten müsse, forderte HINTZSCHE, daß auf der Abszisse statt der Volumenwerte deren Logarithmen aufgetragen werden müßten. Dadurch werden die Frequenzmaxima, die "Kernklassen", äquidistant, denn die Logarithmen einer geometrischen Reihe bilden eine arithmetische Reihe.

WILFLINGSIEDER (1948) zeichnete die Kerne bei 2000 facher Vergrößerung mit dem Projektionszeichenapparat nach und bestimmte jeweils den kleinen und den großen Durchmesser. Bei Differenzen bis zu 10 % galt die Kugelvolumenformel, bei länglichen Kernen die Volumenformel für das Rotationsellipsoid. Die variationsstatistische Auswertung der Kernvolumina nahm WILFLINGSIEDER in Anlehnung an die HINTZSCHE's Methode vor. Mit der Einführung der Logarithmen ergab sich nach WILFLINGSIEDER die Möglichkeit, die Regelkerngröße als das geometrische Mittel aus den gesamten Volumenwerten der Regelklasse zu berechnen.

Zwischen zwei benachbarte Klassen werden nach HINTZSCHE zweckmäßigerweise drei Unterklassen eingefügt, damit sich Minima, bzw. "Zwischenmaxima" ausprägen können. Über Einzelheiten dieses Darstellungsverfahrens, das auch von mir benutzt wurde, s. unter "Graphische Darstellung".

LEIBETSEDER führte 1948 Kernmessungen an Erythrocytenvorstufen des Menschen aus. Er benutzte das Okular-Schraubenmikrometer und berücksichtigte nur Zellkerne, deren größter und kleinster Durchmesser um nicht mehr als 10 % differierten. Die graphische Darstellung seiner Ergebnisse erfolgte nach HINTZSCHE und WILFLINGSIEDER.

LEIBETSEDER erhielt als häufigsten Durchmesser $3,16 \mu$ am entkalkten bzw. $3,3 \mu$ am nicht entkalkten Schnittpräparat = $16,5 \text{ cbu}$ bzw. $18,8 \text{ cbu}$ Kernvolumen. Das entspricht der JAKOBJ'schen Kernklasse $K1/8$. Die weiteren Maxima außer dieser "Regelklasse" lagen gut in den Verdoppelungsschritten, die Kernvolumina verhielten sich wie $1 : 2 : 4 : 8 : 16$. In den Ausstrichpräparaten lag das erste und höchste Maximum bei $5 \mu = 64,5 \text{ cbu}$. Das entsprach dem Kern des orthochromatischen Erythroblasten aus den Schnittpräparaten $3,16 \mu$ bzw. $3,3 \mu$ Durchmesser = $K1/8$.

LEIBETSEDER gab 5 Stadien der Erythropoese an :

Bez. der Zelle :	JAKOBJ's Kernsymbol:	% im Knochenmark
basophiler Erythroblast	K2	1 %
Proerythroblast	K1	2 %
basophil-polychrom.Erythroblast	K 1/2	8 %
oxyphil-polychrom. "	K 1/4	13 %
ortochromatischer "	K 1/8	22 %

Der Vergleich zwischen Schnitt- und Ausstrichverfahren ergab, daß die Ausstrichmethode keine größere Fehlerquelle infolge Zerrung oder Quetschung hat.

LEIBETSEDER zog aus den Ergebnissen den Schluß, daß die Entwicklung der Erythrocyten allein durch heteroplastische Mitosen erfolgt. Nach seinen Untersuchungen war die normale Form der Karyokinese in der Erythropoese die Sukzedanteilung, das ist die Zellteilung mit Halbierung des Kernvolumens. Der basophile Erythroblast mit relativ großem Kern macht 4 Karyokinesen durch, sein Volumen wird jedesmal halbiert, bis er schließlich zum orthochromatischen Erythroblasten wird, aus dem durch Kernausstößung der definitive Erythrocyt entsteht.

Mit der Teilung ändert sich auch die Struktur des Plasmas und des Kerns. Das Plasma reichert sich mit Hämoglobin an, wodurch der oxyphile Farbton entsteht, der Kern wird immer " dichter " und pyknotischer. Deshalb hielt LEIBETSEDER den Ausdruck " heteroplastische Mitose " für diese Art der Zellteilung für gerechtfertigt.

Ob es auf allen Reifestufen zwei prinzipiell verschiedene Teilungsarten, eine homo- und eine heteroplastische Mitose gibt, wie dies ROHR meinte, wurde von LEIBETSEDER bezweifelt. Er hielt es für wahrscheinlicher, daß unter normalen Bedingungen alle Entwicklungsformen vom basophilen Erythroblasten an lediglich Sukzedanteilungen oder heteroplastische Mitosen durchmachen. Diese Auffassung wurde durch die Häufigkeitsverhältnisse der karyometrisch festgestellten Zellklassen im Knochenmark gestützt, die sich etwa wie 1 : 2 verhielten. Ein größerer Sprung von 1 : 4 trat lediglich vom Proerythroblasten zum basophil-polychromen Erythroblasten ($K 1 : K \frac{1}{2}$) auf. LEIBETSEDER erklärte dies durch die geringe Anzahl von Zellen in diesem Bereich.

er führte weiter aus : bei normaler Erythropoese erfolgt die Ausstoßung der Kerns bei $K1/8$, wie der erste, höchste Gipfel der Verteilungskurve zeigt .

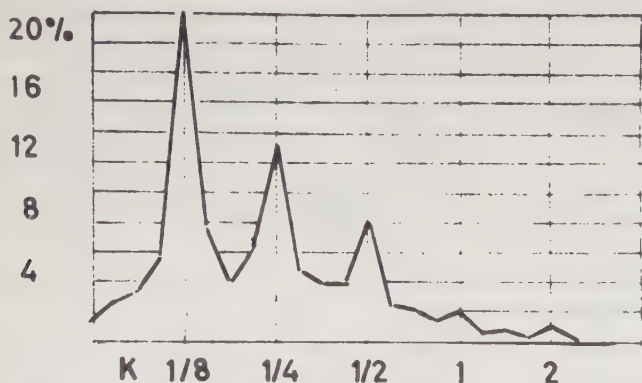


Abb. 1

Die kleinsten Kerne liegen im Bereich $K1/16$, aber deren prozentualer Anteil ist im Knochenmark zu gering, um noch einen Gipfel bilden zu können. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß sich der orthochromatische Erythroblast nochmals teilt und $K1/16$ entsteht. Zellen dieser Klasse wurden im menschlichen Körper sonst nicht gefunden. Vermutlich besteht ein Zusammenhang zwischen Erythroblasten- und Erythrocytengröße (FREERKSEN) ; danach würden aus der letzten Erythroblastenstufe (HITTMAIR : Mikroblasten) die kleinsten Erythrocyten = " Mikrocyten " entstehen. Genau so kann die Entkernung schon bei $K1/4$ einsetzen, woraus der polychromatische Erythrocyt werden würde, oder in schwer kranken Fällen aus $1/2$ der Makrocyt.

Auch WOLFERS (1951) benutzte zur Auswertung seiner Ergebnisse die Methode von HINTZSCHE in der Modifikation von WILFLINGSIEDER.

Ihm fiel in der Entwicklungsreihe der Erythrocyten ein kleiner Zwischengipfel zwischen K1 und K2 auf, der schon bei LEIBETSEDER auftrat. Das Minimum zwischen K1 und K1/2 erschien ihm nicht überzeugend. Er folgerte daraus, daß sich die Stammzellen der roten Reihe bei verstärktem Aufbau nicht nur an die normalen Teilungsvorgänge halten, sondern in den ersten Vorstadien eine andere Teilungsart zwischenschalten und so neue Stammzellen schaffen können, von denen sich dann nach normalem Teilungsmodus eine zweite Erythroblastengeneration ableitet. (Eine zwischengeschaltete homoplastische Teilung im Gegensatz zur normalen heteroplastischen Teilung). Aus dieser zusätzlichen, reparationsbedingten Erythroblastengeneration erklärte sich WOLFERS auch die Produktion abnorm großer oder kleiner Erythrocyten.

Zur quantitativen Analyse der Reifungs- und Teilungsproblematik gab SCHWARZ 1951 zwei neue Kriterien:

Die getrennte Errechnung der Mitoseindices des Proerythroblastenstadiums und der auf dieses Stadium folgenden Erythroblastengenerationen zeigt Unterschiede : bei den Proerythroblasten sind 20 % aller Zellen in Teilung, bei den übrigen Erythroblasten 2 %. Es scheint, so schrieb SCHWARZ, als hätten die Proerythroblasten 10 fache Teilungsaktivität. Ferner stehen die Proerythroblasten unter normalen wie unter pathologischen Bedingungen in relativ konstantem Zahlenverhältnis zu den übrigen Erythroblasten. Bei Differenzierung von 1000 Zellen beträgt diese " erythroblastische Relation " 1 : 19 bis 1 : 22,5 .

1952 fand LEIBETSEDER bei Eisenmangelanämien den höchsten Gipfel der Kernvolumenverteilungskurve bei K1/4 oder K1/2. Die Vermehrung der Vorstufen erklärte er durch Reifestörungen, die durch Mitosehemmungen bedingt sind. Die Erythroblasten bleiben länger auf unreifen Stadien stehen, ehe sie weitere Halbierungsteilungen durchmachen. Dieses Verhalten, so meinte er, steht mit einer gestörten Haemoglobin-Bildung in Zusammenhang. Es handelt sich also um eine Mitosehemmung, die zu pseudoregeneratorischem Mark führt. Außerdem fand LEIBETSEDER eine Diskrepanz zwischen der Kernvolumenkurve und der morphologischen Differenzierung. Bei letzterer überwiegen die Vorstufen der Erythroblasten, und die reifen, orthochromatischen Zellen waren vermindert. Dagegen lag der höchste Gipfel

der Volumenkurve bei K1/8, der Kernklasse mit den kleinsten Volumina, die normal lediglich die orthochromatischen Erythroblasten umfaßt. Daraus schloß er auf eine normale Mitosetätigkeit der Erythroblasten, mit der die Haemoglobin-Bildung nicht Schritt halten konnte. Kern-und Plasmareifung fielen auseinander. Die Störung lag also beim letzten Schritt der Erythrocytenbildung, bei der Entkernung, die wohl erst erfolgt, wenn der Erythroblast den vollen Haemoglobin-Sättigungsgrad erreicht hat.

1953 zeigte WEICKER die zeitliche Relation an der pathologisch veränderten Erythropoese. Die Pathologie der Erythropoese des Kindes bietet 2 Syndrome :

- 1.) Die akute Erythroblastopenie führt zum Sistieren der gesamten Erythropoese für wenige Tage. Die Zahl der Erythroblasten ist verschwindend klein, aber die gesamte Erythroblastenkern-und-plasmamasse bleibt dadurch erhalten, daß die K2/zellen statt sich zu teilen, ihre Volumina ver-2-,4-,8-,16-fachen.
- 2.) Die perniciosiforme Anämie des älteren Säuglings.

Hier und bei der Perniciosa kommt es nicht zum "maturation arrest", sondern zu einer Störung der heteroplastischen Teilungsfolge der Erythropoese und damit zu einer kontinuierlichen homoplastischen Reproduktion der K1-Generation. In beiden Fällen gibt es Verteilungen, deren größte Häufigkeit in den Proerythroblastenbereich verlagert ist. Innerhalb eines Tages werden 1 bis 1 1/2 Erythroblastengenerationen durchlaufen. Als kürzeste Generationszeit sind 12, 16, als wahrscheinlichste 23 Stunden anzunehmen. Die Reticulo-cytenreifungszeit beträgt 1 1/2 bis 3 Tage, denn die Retikulo-cytenzahl ist 2 1/2 bis 3 mal so groß wie die entsprechende Normoblastenzahl.

Nach WEICKER lassen die aufeinanderfolgenden heteroplastischen Teilungen und die dem Wahrscheinlichkeitsgesetz entsprechenden Erythroblastenkernverteilungen den Schluß zu, daß das zeitliche Ende der Normoblastengeneration K1/8 dem Abschluß der dieser Generation zeitlich vorausgehenden Erythroblastenstadien entspricht. Der Entkernungsvorgang setzt in dem Augenblick ein, in dem auf den anderen Erythroblastenstufen die Karyokinese beginnt. Die Entkernung ist wahrscheinlich kein willkürliches und scheinbar sinnloses Ende eines Zellreifungsvorganges, wie man bei der homoplasti-

schen Entstehung der Erythrocyten annehmen müßte, sondern ein Mitoseäquivalent. Auch die Kernausstößung ist ein biologisch , räumlich und zeitlich determinierter Prozeß.

Die Bedeutung der Markpunktion als Beurteilungsmöglichkeit des Funktionszustandes der Parenchymsysteme, besonders der Erythropoese, stellte WEICKER 1954 heraus : charakteristische quantitative Verschiebungen während Anämien deuten auf biologische Gesetzmäßigkeiten hin.

Zu den Grundlagen der Beurteilung der Erythropoese zählte WEICKER :

1. die Differenzierung ihrer Einzelelemente nach Reifegraden,
2. die Auszählung ihrer Karyokinesen und
3. die quantitative Beziehung zu einer gleichzeitig ausgezählten Granulocytenmenge.

WEICKER's karyo- und cytometrische Studien an Erythroblasten bestätigten das Volumenhalbierungsgesetz der Erythroblastenkerne (JAKOBJ) ;

die Erythroblastenmengenverdoppelung mit sich halbierender Kern - gröÙe (LEIBETSEDER).

Sie weisen auf die Konstanz der Kern-Plasma-Relation der Erythroblasten im streng basophilen Bereich K2 bis K1 und auf eine gesetzmäßige Abweichung der Kern-Plasma-Relation von der Grundrelation der Proerythroblasten in den Erythroblastengenerationen K 1 bis K1/8.

Durch diese vier Grundgesetze kann man nach WEICKER unmittelbar auf die Gesetze der Erythroblastenteilung und -reifung schließen.

Aus der gleichmäßig rhythmischen Verteilungskurve der Gesamterythroblasten-Kernvolumina liest sich zwanglos eine Folge multipler Sukzedanteilungen der ursprünglichen Erythroblastenkernmasse ab. Von den 5 Erythroblastengenerationen unterliegen mindestens die letzten 4 der multiplen Sukzedanteilung; die letzte nur noch passiv, weil sie sich selbst nicht mehr teilt.

WEICKER hielt es für zweckmäßig, die JAKOBJ' schen Kernklassenbezeichnungen, die für alle Körperzellen gültig sind, beizubehalten. Der Proerythroblast entspricht seiner Größe wegen der K2-Zelle, die Erythroblasten der folgenden Generationen sind K1-, K1/2-, K1/4- und K1/8-Erythroblasten.

Teilungsschemata , die hypothetisch auf homoplastisch-karyokinetischer (ROHR,ZUELZER) oder unregelmässiger (WILTON) Teilungsfolge der Erythropoese aufbauen, sind mit dem gefundenen Kernvolumenverteilungsprinzip nicht vereinbar. Die Gesamtverteilung läßt aber offen, ob normalerweise als Stammzelle der Erythropoese die undifferenzierte Retikulum-oder Endothelzelle oder der bereits differenzierte Proerythroblast fungiert. Da sich im Mark zwischen undifferenziertem Retikulum und differenziertem Proerythroblasten keine Übergangszellen finden lassen und das spärliche Retikulum überwiegend K1 angehört, hält WEICKER die regenerative Reproduktion des Proerythroblasten durch eine seiner Tochterzellen für das Normale. Zweifellos kann aber das Retikulum im Notfall kompensatorisch Proerythroblasten bilden. (= Notfallfunktion der Erythropoese).

Im Normalmark des Menschen machen die Proerythroblasten nach WEICKER eine hemi-homoplastische Teilung durch, die Erythroblasten teilen sich drei mal sukzedan. (Kernvolumetrische und biologische Parallelen zu den Reifeteilungen der Spermiogenese).

Die Stammzellplasmamasse wird wahrscheinlich zu einem erheblichen Teil während der Erythroblastengenerationsfolge ausgeschieden (THORELL), an ihre Stelle tritt Hb-Plasmamasse. (Volumenverdoppelung). Die Plasmavolumenverteilungskurve ist daher nicht fünf - gipflig, sondern dreizackig. Mit zunehmender Reife erfolgt eine Verschiebung der kern-Plasma-Relation zugunsten des Plasmas. Das steht direkt oder indirekt mit der Hämoglobinisierung in Korrelation. Teilung und Reifung müssen zeitlichen und quantitativen Gesetzen unterworfen sein. Die Mengen-Zeit-Relation der Erythroblasten ist konstant.

WEICKER hält die hemi-homoplastische Teilung des Proerythroblasten für die Lösung des Stammzellproblems der Erythropoese. Er geht davon aus, daß nach dem Gesichtspunkt der Teilungsfähigkeit drei Gattungen von Zellsystemen im Körper zu finden sind. Beim ersten, z.B. dem Nervensystem, wird der volle cytologische Bestand ins extra - uterine Leben hineingebracht. Das zweite, z.B. das Leberparenchym, ist bei Substanzeinbuße regenerationsfähig (status quo ante). Zum dritten gehören Spermiogenese und Erythropoese; es findet ein dauernder Zellteilungsprozeß statt (status quo post). Die Zellen sind für das Gesamtsystem verloren. Das Problem der Erythropoese ist

die Erhaltung der Stammzellen und der Erythrocytennachschub, das heißt homoplastische Regeneration und Keifeteilungen. Am Anfang des Zellsystems müssen beide Prinzipien gleichzeitig vollzogen werden, weil bei ausschließlich homoplastischer Reproduktion z.B. K2 zu 2 K1 und diese wieder zu 2 K2 werden würden, oder bei ausschließlicher Sukzedanteile der K2-Zelle nur 2 K1-Zellen entstehen würden, die nicht zu K2-Zellen regenerieren könnten, sondern weiter zu 4 K1/4 werden würden. In letzterem Fall müßten die Proerythroblasten "von hinten" Nachschub erhalten.

WEICKER kombiniert weiter: Eine Verlagerung des Teilungsproblems vor das Proerythroblastenstadium würde dazu zwingen, dieselbe Frage für die undifferenzierte Retikulumzelle zu stellen. Man kann keinen bestimmten Bestand an undifferenzierten Zellen annehmen, der das ganze Leben lang Proerythroblasten bildet, wie es der Oogenese entspricht. Es müßten dann mehr als 90 % aller Markzellen Retikulumzellen sein.

Als hypothetische Lösung kommt die hemi-homoplastische Teilung in Betracht, bei der beide Tochterzellen verschiedene prospektive Potenzen besitzen: Erhaltung und Extinction. Die eine regeneriert homoplastisch zur Mutterzelle und garantiert den Bestand, die andere löst sukzedane Reifeteilungen aus, die zur Erythrocytenbildung führen.

Die Kernvolumenverteilungskurven von Erythrocytenvorstufen (5-gipfelig) lassen einen direkten Schluß auf 5 Erythroblastengenerationen zu, deren erste die Proerythroblastengeneration ist. Gilt die hemi-homoplastische Teilung der Retikulumzelle, dann müßte die Zellmengenverteilung innerhalb der Erythropoese, gleiche Generationszeiten vorausgesetzt, umgekehrt proportional zum Kernvolumen stehen: $K2 : K1 : K1/2 : K1/4 : K1/8 = 1 : 2 : 4 : 8 : 16$. Gilt aber die hemi-homoplastische Teilung im Proerythroblastenstadium, wäre für die Kernvolumina $1 : 1 : 2 : 4 : 8$ zu erwarten, weil die eine Tochterzelle potenziell bereits wieder K2 ist und für das K1-Stadium wegfällt. Aber ihrer Wachstumszeit wegen wird sie zwangsläufig noch als K1-Zelle ausgezählt werden, bis sie K1/4 erreicht hat. Setzt man für diese Periode den 4. Teil der Gesamtregenerationszeit des Proerythroblasten an, so ergibt sich eine korrigierte Verteilung: $K2 : K1 : K1/2 : K1/4 : K1/8 = 0,75 : 1,25 : 2 : 4 : 8$.

WEICKER demonstriert an drei von ihm theoretisch aufgestellten Erythroblastenverteilungskurven, die sich nur durch verschieden breite Streuung der Einzelklassen unterscheiden, den Unterschied zwischen

hemi-homoplastischer Teilung im Proerythroblastenstadium und in der undifferenzierten Retikulumzelle: Die Differenz ist so klein, daß die tatsächlich gewonnenen Kurven keine Entscheidung treffen lassen, welcher der beiden Teilungsmethoden gilt. Das ist zwar unbefriedigend, aber befriedigend ist die Übereinstimmung der tatsächlich gewonnenen Kurven mit den konstruierten. Nach den Kurven sind beide Teilungsprinzipien denkbar. Hier hilft der Proerythroblasten/Erythroblasten - Quotient = die erythroblastische Relation weiter. (SCHWARZ). Der Quotient liegt normal zwischen 1:19 und 1:22,5. Bei Teilung der Retikulumzelle mit 4 sukzedanen Keifeteilungen läge er bei $1 : (2+4+8+16) = 1:30$. Bei Teilung im Proerythroblastenstadium dagegen bei 0,75: $(1,25+2+4+8) = 0,75:15,25 = \text{ca. } 1:20$. Das entspricht den normalen Quotienten.

Über die Erythroblastenmitosen sagte WEICKER 1954, daß man nicht von der Höhe des Mitoseprozentsatzes auf die Teilungsaktivität schließen darf.

Die Normprozentsätze an Erythroblastenmitosen betragen ca 2 %, (WEICKER : 2,25 %, SCHWARZ : 3 %, ROHR : 4,2 %). Die Mitosedauer für die Erythroblasten beträgt durchschnittlich eine Stunde. Der scheinbare Widerspruch, daß im Proerythroblastenstadium ca 20 %, in den anderen Stadien 2 % in Teilung begriffen scheinen (SCHWARZ), während der pyramidale Aufbau des Erythron eine gleichmäßige Mitoseverteilung verlangt, löst sich unter Berücksichtigung der Proerythroblasten/Erythroblastenrelation (SCHWARZ), der Tatsache, daß K1/8 sich nicht mehr teilt und der Besonderheit der K2-Karyokinese. Der höhere Anteil an K2-Mitosen läßt sich erklären, wenn man für die Dauer ihrer Prophase die achtfache Zeit annimmt wie für die Prophase der späteren Erythroblastenteilungen.

1954 konstruierte WEICKER ein quantitatives Modell der Erythropoese. Er löst das Stammzellenproblem durch die hemi-homoplastische Teilung des Proerythroblasten. Das Teilungsproblem wird durch den Nachweis der drei sukzedanen Keifeteilungen erklärt. Er definiert die erythroblastische Reifung als relatives Plasmawachstum und eliminiert damit die Subjektivität der Reifebeurteilung, die auf den Farbtüngerungen beruht. Generationszahl, -zeit, Reifungszeit, Mitosedauer und Mitosephasendauer sind damit berechnen- und lokalisierbar.

Ebenfalls 1954 schrieb WEICKER über die Morphogenese der Anämien: Bei Blutungsanämien müssen neue Erythroneinheiten gebildet werden. (Unter der Bezeichnung Erythron wird der Stammbaum der Erythrocyten als Einheit zusammengefaßt). Das Retikulum muß heteroplastisch-proerythroblastenbildend einspringen. Das hat eine Verschiebung der Proerythroblasten/Erythroblasten-Relation von 1:20 (Norm nach SCHWARZ) gegen 1:30 zur Folge, ein Zeichen dafür, daß sich jetzt Proerythroblasten zum Teil unmittelbar teilen können, was normal nicht der Fall ist.

Diese neue Teilungsfähigkeit , die eine Verdoppelung der Retikuloocytenbildung pro Erythron bedeutet, ist nur dann denkbar, wenn tatsächlich der Proerythroblast gleichzeitig vom Retikulum nachgebildet wird.

Die plasmatische Reifung setzt schon bei K2 ein. Dementsprechend verschiebt sich der Kern-Plasma-Relationsquotient schon früher zugunsten des Plasmas als im Normalmark, ohne jedoch höhere Werte zu erreichen. Beides ist nach WEICKER durch Relationsberechnungen beweisbar.

Schließlich bewirkt das frühere Einsetzen der Reifung ein rasches Durchlaufen der K1/8 Generationszeit, sodaß sich innerhalb der Kernvolumenverteilungskurve der K1/8 Gipfel prozentual niedriger hält als bei normaler Verteilung.

Der Mitosepromillesatz der Erythroblasten wird niedriger, wenn sich die Erythroblasten succedan statt hemi-homoplastisch teilen, weil die Sukzedanteilung in der halben Zeit abläuft; er wird etwas höher, wenn die Verkürzung der K1/8 Generationszeit zu einer Erhöhung des Quotienten Mitosezeit/Generationszeit führt.

III. Eigene Untersuchungen.

1.) Material :

Die zu den Messungen verwendeten Sternalpunktate wurden von einem klinisch gesunden Hund an zwei etwa einen Monat auseinanderliegenden Tagen und an zwei Patienten der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere in Berlin-Dahlem je 1 mal gewonnen .

Hund I : Senta (15/9 und 13/10)

Schäferhund, weiblich, ca. 6 Jahre alt, kastriert.

31,8 Kg Kgw.

Klinisch gesund.

Hund II: Bella (127; 22/2)

Welsh-Terrier, weiblich, ca. 10 Jahre alt.

11,0 Kg Kgw.

Diagnose: Milztumor, Tumor unterhalb des rechten Ellenbogengelenkes (Epitheliom), Anämie, Pyometra , cystös entartete Ovarien.

Hund III: Bruna (173; 20/10)

Schäferhund, weiblich, ca 5 Jahre alt.

Diagnose: Fieber unbekannter Genese, Anämie.

Hochgradige Tonsillitis links.

Schleimig-blutiger Durchfall, Apathie.

Nässendes Ekzem unter den Augen.

2.) Methodik :

Aus vier nach PAPPENHEIM routinemäßig angefertigten Sternalmark - ausstrichen von drei Hunden wurden mit dem Okularschraubenmikrometer (Zeiss, Jena) die senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser von insgesamt 6000 Kernen der Proerythroblasten und Erythroblastengenerationen (Nomenklatur nach WEICKER) in Teilstrichen gemessen. Ein Teilstrich des Okularschraubenmikrometers entspricht 0,111 μ .

Die genannten Zellen zeichnen sich durch scharf konturierte, annähernd runde Kerne aus. Die größten von ihnen, als Proerythroblasten angesprochen, zeigen im Zellkern gleichmäßige, lockere Chromatinstruktur mit einzelnen unterschiedlich geformten Nukleolen. Das Cytoplasma um den Kern ist peripher intensiv blau gefärbt und in Kernnähe aufgehellt. Die kleineren Erythroblastengenerationen zeigen mit abnehmender Kerngröße dichter werdende Chromatinstrukturen im Kern, die die Kernkörperchen überdecken und in den kleinsten Formen Kadspeichenzeichnung andeuten können.

Die Kernvolumina wurden mittels der Volumenformel für das rotierende Ellipsoid: $\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^2 \cdot R = V$ errechnet, indem diese Formel in $\frac{4 \cdot 3,14}{3} \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot \frac{D}{2} = V$ und weiter in

$$\frac{4 \cdot 3,14}{3} \cdot \frac{d^2 \cdot D}{4 \cdot 2} = 0,523 \cdot d^2 \cdot D = V \text{ umgewandelt wurde.}$$

Bei den Messungen wurden von den Präparaten 1 bis 4 alle in Frage kommenden Zellkerne Gesichtsfeld für Gesichtsfeld (pro Präparat 1000 = 4000 Kerne) und außerdem von den Präparaten 3 und 4 eine Auswahl von Kernen besonders großer Zellen (pro Präparat 1000 = 2000 Kerne) gemessen, um bei der relativ geringen Anzahl in diesem Bereich genauere Mittelwerte zu erhalten. Die Werte für die Volumina wurden in der Reihenfolge vom geringsten bis zum größten Volumen für jedes der 6 Präparate geordnet.

Graphische Darstellung des Materials.

Für die graphische Darstellung wurde das Verfahren von HINTZSCH angewandt. Den Ausgang bildet die Abgrenzung der sog. Regelklasse, d.h. des am dichtesten besetzten Abschnittes der ursprünglichen arithmetischen Häufigkeitsverteilung. Aus diesem wird der Mittelwert der Regelklasse berechnet.

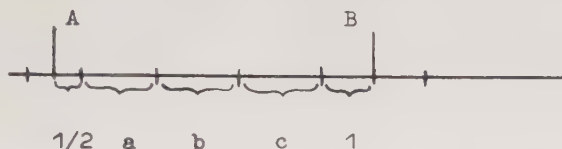
Nach WILFELINGSEDER wird er durch das geometrische Mittel repräsentiert:

$$G = \frac{n}{V \cdot a}$$

n = Zahl der Kernvolumina der Regelklasse

a = Produkt dieser Kernvolumina.

In unserem Fall beträgt der Mittelwert der Regelklasse (Senta 15/9) z.B. 40. Die entsprechenden Hauptklassen (20, bzw. 80, 160, 320) werden in gleichem Abstand voneinander (z.B. 4 cm) auf der Abszisse abgetragen. Es empfiehlt sich, zwischen zwei Hauptklassen noch drei Unterklassen einzufügen. Diese sollen ebenfalls logarithmisch zunehmen. Der Abstand zwischen zwei Hauptklassenmitten ist demnach wie folgt zu unterteilen:



Dabei bezeichnet $\frac{1}{2}$ die halbe Breite der Hauptklasse A, der Abstand 1 das entsprechende Teilstück der nächstfolgenden Hauptklasse B, die, um den biologischen Verhältnissen Rechnung zu tragen, die doppelte Breite haben soll wie die davor liegende Hauptklasse. Es soll gelten :

$$0,500 : a = a : b = b : c = c : 1,000$$

Aus diesen drei Gleichungen ist abzuleiten :

$$(I) \quad b = 2 a^2$$

$$(II) \quad b^2 = a c$$

$$(III) \quad b = c^2$$

$$\text{aus } (I) (III) \quad 2 a^2 = c^2$$

$$(IV) \quad a = \frac{c}{\sqrt{2}}$$

$$\text{aus } (II) (III) \quad a c = c^4$$

$$(V) \quad a = c^3$$

$$\text{aus } (IV) (V) \quad c^3 = \frac{c}{\sqrt{2}}$$

$$(VI) \quad c = \frac{1}{\sqrt[4]{2}} = 0,841$$

$$(III) (II) \quad b = \frac{1}{\sqrt{2}} = 0,707$$

$$(I) \quad 2 a^2 = \frac{1}{\sqrt{2}}$$

$$a = \frac{1}{\sqrt[4]{8}} = 0,594$$

Die Summe $0,500 + 0,594 + 0,707 + 0,841 + 1,000$ ergibt $3,642$.

Für den Bereich zwischen den Klassenmitten A und B gilt:

$\overline{AB} = 3,642$, oder, um zur weiteren Berechnung einen auch für den Bereich zwischen den anderen benachbarten Hauptklassenmitten verwendbaren Faktor zu gewinnen : $\frac{1}{3,642} \quad \overline{AB} = 0,275 \overline{AB}$.

Der Teilstrecke $0,500$ entspricht also im Bereich des Klassenmit-
tenabstandes $\overline{AB}$ der Teilbereich $0,275$. $0,500 \overline{AB} = 0,138 \overline{AB}$.

Für die einzelnen Teilstücke ergibt sich dementsprechend :

$0,138 \overline{AB}$; bzw. $0,163 \overline{AB}$; bzw. $0,194 \overline{AB}$; bzw. $0,231 \overline{AB}$; bzw. $0,275 \overline{AB}$.

Ebenso sind die Teilstücke für die folgenden Abschnitte $\overline{BC}$, $\overline{CD}$ usw. zu berechnen.

Die Klassengrenzen erhält man durch Summierung zum Mittelwert der jeweils unteren Hauptklasse .

Rechenbeispiel :

1.) Hauptklassen- mitten	2.)	3.)
		20,00
20 ($\overline{AB} = 20$)	20 x 0,138 = 2,76	+ 2,76 = 22,8
	0,163 = 3,26	+ 3,26 = 26,0
40 ($\overline{BC} = 40$)	0,194 = 3,88	+ 3,88 = 29,9
	0,231 = 4,62	+ 4,62 = 34,5
80 ($\overline{CD} = 80$)	0,275 = 5,50	+ 5,50 = 40,0
		40,00
160 ($\overline{DE} = 160$)	40 x 0,138 = 5,52	+ 5,52 = 45,5
	0,163 = 6,52	+ 6,52 = 52,0
320	0,194 = 7,76	+ 7,76 = 59,8
	0,231 = 9,24	+ 9,24 = 69,0
	0,275 = 11,00	+ 11,00 = 80,0
		80,00
	80 x 0,138 = 11,04	+ 11,04 = 91,0
	0,163 = 13,04	+ 13,04 = 104,1
	0,194 = 15,52	+ 15,52 = 119,6
	0,231 = 18,48	+ 18,48 = 138,1
	0,275 = 22,00	+ 22,00 = 160,1
		160,00
	160 x 0,138 = 22,08	+ 22,08 = 182,1
	0,163 = 26,08	+ 26,08 = 208,2
	0,194 = 31,04	+ 31,04 = 239,2
	0,231 = 36,96	+ 36,96 = 276,2
	0,275 = 44,00	+ 44,00 = 320,2
		320,00

3.) Ergebnisse und Besprechung.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen Verteilungskurven von Hund Sta zu verschiedenen Zeitpunkten. Es markieren sich deutlich vier Gipfel über den Klassenmitten 20, 40, 80 und 160, ein fünfter über 320 deutet sich an. Die Feststellung dieser fünf Gipfel = Erythroblastenklassen steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen beim Menschen. Die Höhe der Gipfel zeigt jedoch nicht das zuerst von LEIPETSEDER beim Menschen festgestellte umgekehrte Verhältnis der Höhe der Gipfel zu den Kernvolumenklassen.

In Abb.2 liegt die Regelklasse über der Klassenmitte 40, in Abb.3 über 80. Hier ist die kleinste Volumenklasse (20) deutlich geringer vertreten als in Abb. 1.

Zur Deutung der unterschiedlichen Höhe des Gipfels über der niedrigsten Volumenklasse (20) müssen weitere hämatologische Befunde herangezogen werden. Die Tabelle 1 zeigt die zu den vier Abbildungen gehörigen Daten.

	Sta 15/9	Sta 13/10	127	173
R	10,2	8,5	3,5	2,6
Hb	19,8	20,0	11,4	12,8
Ht	61,5	65,8	35,0	36,0
MCV	60,0	77,5	100,0	138,5
MCHC	32,2	30,4	32,6	35,6
Rtc	2	13	38	276
bH	46	54	54	52
kH	34	34	28	26

Tab. 1

(Haematologische Daten der untersuchten Hunde .)

Der Vergleich der hämatologischen Daten für Senta am 15/9 und 13/10 läßt erkennen, daß der Hund bei annähernd gleichem Hb-Wert am 15/9 mehr Erythrocyten und einen geringeren Hämatokrit hatte als am 13/10. Daraus berechnet sich ein höheres Erythrocyten-Durchschnittsvolumen und eine niedrigere Hämoglobinkonzentration des Durchschnittserythrocyten am 13/10. Die Reticulocytenzahl war

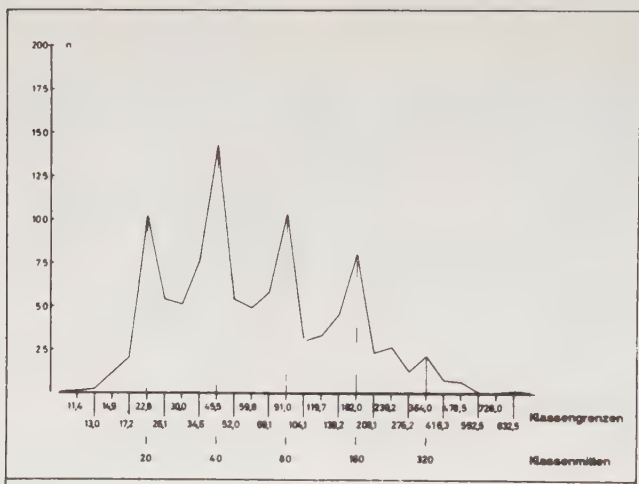


Abbildung 2 : Hund Sta 15/9

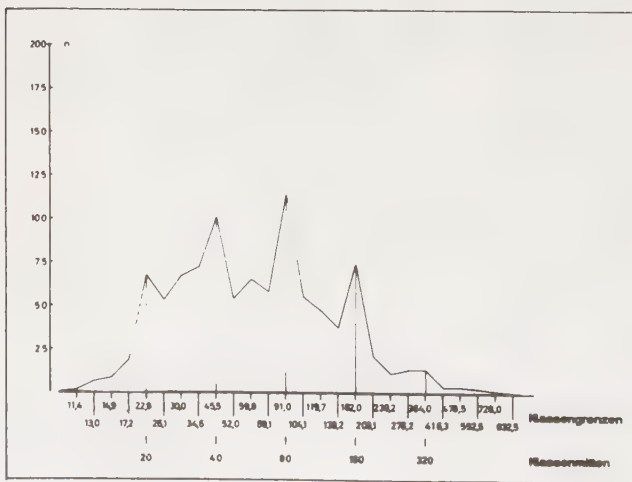


Abbildung 3 : Hund Sta 13/10

am 13/10 höher. Es müssen also an diesem Tag Erythrocyten im Blut gewesen sein, die besonders jung waren, ein relativ großes Volumen hatten und verhältnismäßig gering mit Hämoglobin beladen waren.

Man kann sich vorstellen, daß bei einem Nachschub von Blutzellen aus der Knochenmark, die durch Entkernung der Vorstufen der Kernklassenmitten 40 oder 80 entstanden sind, Erythrocyten dieser Art ins Blut gelangten. Von ihnen ist anzunehmen, daß sie größer und hämoglobinarmer sind als die aus der späteren Entwicklungsstufe K 20 hervorgegangenen Erythrocyten.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Hunden 127 und 173, Abb. 4 und 5. (Die gestrichelten Kurven zeigen die oben erwähnten Messungsergebnisse nur großer Kerne). In beiden Fällen war eine deutliche Reticulocytose vorhanden, es fand also mit Sicherheit ein verstärkter Ausstoß von jungen Erythrocyten aus dem Knochenmark statt. Auch hier wurde ein großes Erythrocyten-Durchschnittsvolumen festgestellt. Es lag aber bei beiden eine deutliche Anämie vor. Die Regeneration war so stark, daß auch der Resistenzversuch das Vorhandensein besonders resistenter Erythrocyten (als solche gelten junge Erythrocyten) anzeigte. Der hohe MCHC-Wert bei 173 kann mit der Besonderheit der Anämie, eventuell auch mit der Therapie in Zusammenhang stehen.

Die Befunde deuten darauf hin, daß die geringe Häufigkeit der Erythroblasten im K20- und K40-Bereich dadurch zustande kommt, daß unter den Bedingungen der Blutregeneration die Entkernung auf der jeweils nächst höheren Entwicklungsstufe häufiger ist als normalerweise. Im Gegensatz zu den Befunden beim Menschen war bei dem Hund Senta, ohne daß Anzeichen einer Anämie bestanden, die kleinste Volumenklasse seltener als die nächst höhere. Das deutet daraufhin, daß eine Entkernung der Zellklasse 40 schon normalerweise häufig ist. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, daß beim Hund unreife Erythrocyten (Reticulocyten, Polychrome, Normoblasten) schon bei geringgradigen Anämien zahlreicher auftreten als beim Menschen.

In den Abbildungen der Kernvolumenverteilungskurven ist zu sehen, daß die Häufigkeit von der größten Kernklasse (320) bis zur Klasse 80 in allen Fällen zunimmt. In diesem Bereich dürfte eine

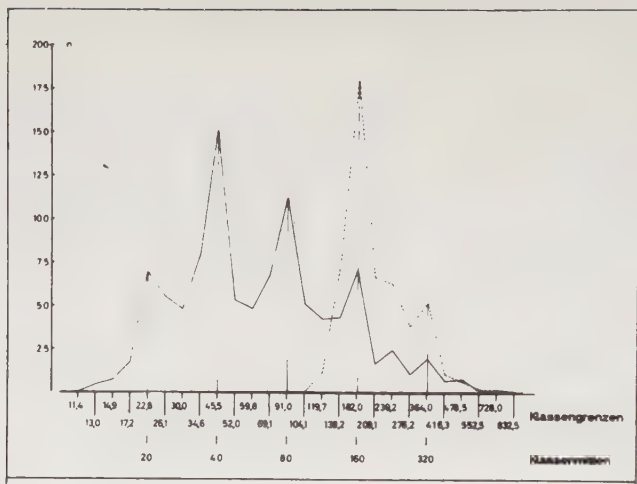


Abbildung 4 : Hund 127

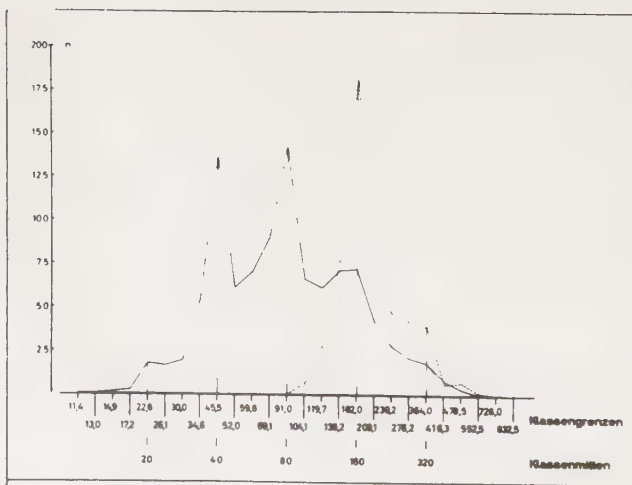


Abbildung 5 : Hund 173

Entkernung, sofern sie überhaupt vorkommt, nicht ins Gewicht fallen.

Den Vergleich der gefundenen Häufigkeitsrelationen zeigt die Tabelle 2.

K 320	: K 160	: K 80	: K 40	: K 20	
1	3,8	4,9	9,2	4,8	Sta 15/9
1	5,7	8,8	7,8	5,2	Sta 13/10
1	3,9	6,2	8,3	3,8	127
1	4,0	7,9	7,5	0,9	173
1	3,5				127 große
1	3,7				173 große
$\bar{x}$	4,1	7,0	8,2	3,6	

Tab. 2

(Häufigkeitsrelationen der Kernvolumina.)

Man erkennt, daß die Häufigkeiten von K 320 : K 160 : K 80 sich etwa wie 1 : 4 : 7 verhalten.

Die Häufigkeitsverhältnisse liegen demnach anders als beim Menschen, wo unter der Berücksichtigung der von WEICKER vertretenen Auffassung, daß der Proerythroblast K 2 sich zunächst in 2 K1-Zellen teilt, von denen die eine weitere Sukzessionsanteilungen durchführt, während die andere wieder zu einer K2-Zelle heranwächst (hemi-homo-hemi-heteroplastische Teilung), das Verhältnis

$$K2 : K1 : K1/2 : K1/4 : K1/8 =$$

0,75 : 1,25 : 2 : 4 : 8 angenommen wird.

Dazu paßt der von SCHWARZ beim Menschen gefundene Proerythroblasten/Erythroblasten Quotient

$$0,75 : (1,25 + 2 + 4 + 8) = \text{ca } 1 : 20.$$

Eine Interpretation der vorliegenden Befunde in gleicher Weise wie beim Menschen ist nicht möglich. Nicht nur die Häufigkeitsrelationen der Kernklassen sind deutlich anders, sondern auch der Proerythroblasten/Erythroblasten-quotient. Die Auswertung des Knochenmarkes von 8 Hunden (insgesamt 136 Präparate von verschiedenen Tagen) ergab die folgenden Quotienten (KILPAGE) :

1 : 36,6; bzw. 36,3; 27,0; 32,9; 41,9; 35,4; 28,4; 35,4.

Als Mittelwert resultiert daraus 1 : 35,2 .

Der Quotient liegt also mit Sicherheit niedriger als beim Menschen.

Die variable Lokalisation der Regelklasse und die vom Menschen abweichende erythroblastische Relation deuten darauf hin, daß die Teilungsfolge der Erythroblasten , wie sie für die Blutbildung des Menschen angegeben wird, nicht auch für den Hund gelten muß. Zwar lassen sich beim Hund ebenfalls 5 Klassen von kernhaltigen Erythrocytenvorstufen nachweisen, jedoch zeigen sie nicht die für den Menschen gültige Mengenrelation.

Eine befriedigende Erklärung der hier erhobenen Befunde wird erst möglich werden, wenn ein größeres Material bearbeitet ist. Dabei wird es nützlich sein, besonders das Knochenmark junger Hunde zu untersuchen, weil beim jungen Tier die Erythropoese sehr aktiv ist und Störungen durch Krankheit eher ausgeschlossener werden können als bei sog. gesunden erwachsenen Hunden. Deren klinischer Allgemeineindruck verdeckt häufig im Laufe des Lebens erworbene chronisch ablaufende Affektionen, die sehr wohl Einfluß auf die Erythropoese haben können. Daneben wird auch der morphologisch-quantitativen Analyse der Erythropoese bei ausgeprägten Anämieformen Beachtung geschenkt werden müssen.

IV.) Zusammenfassung.

In vier nach PAPPENHEIM gefärbten Ausstrichen von Sternalmark, die durch Punktion von drei Hunden gewonnen waren, wurden insgesamt die Kerne von 6000 Erythrocytenvorstufen mit dem Okularschraubenmikrometer gemessen. Dabei wurde jeweils der längste und der dazu senkrechte Durchmesser bestimmt und aus diesen Werten das Kernvolumen als Rotationsellipsoid berechnet. Die Volumenwerte jedes Präparates wurden als Häufigkeitsverteilung mit der Klasseneinteilung nach HINTZSCHE logarithmisch dargestellt.

Es ergaben sich für alle Präparate je fünf Gipfel über den Klassenmitten von Volumina, die sich wie 1 : 2 : 4 : 8 : 16 verhielten. Im Unterschied zu Befunden beim Menschen, bei dem die kleinste Kernvolumenklasse am dichtesten besetzt ist (Regelklasse), waren in den Häufigkeitsverteilungen der Hunde die Erythroblastenkerne der zweit-oder drittkleinsten Volumenklasse am häufigsten. Der Vergleich der Häufigkeitsverteilungen mit den hämatologischen Daten der untersuchten Tiere legt die Folgerung nahe, daß beim Hund die Entkernung der Erythroblasten nicht wie beim Menschen vorwiegend in dem Erythroblastenstadium mit den kleinsten Kernen einsetzt, sondern häufig bereits auf früherer Entwicklungsstufe.

Die Mengenverhältnisse der frühen Erythrocytenvorstufen beim Hund deuten darauf hin, daß das für den Menschen angegebene Teilungsschema der Erythropoese dem des Hundes nicht vollkommen gleicht.

V. Literaturverzeichnis .

1. Ferrata, A. : Virchows Archiv 215 (1914)
cit. b. Leibetseder (15)
2. Freerksen, E. : Ein neuer Beweis für das rhythmische Wachstum der Kerne durch vergleichende volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen vom Meerschweinchen und Kaninchen,
Zschr. Zellforschung 18 (1933) 362
3. Heidenhain, W. : Plasma und Zelle, Jena 1907
cit. b. Ziegler (38)
4. Hertwig, R. : Über Korrelation von Zell- und Kerngröße und ihre Bedeutung f.d.geschl.Differenz. und die Teilung der Zelle.
Biolog. Zentr.-Blatt 23 (1903) 49
5. Hertwig, R. : Über neue Probleme der Zellenlehre.
Archiv für Zellforschung 1 (1908) 1
6. Hintzsche, E. : Statistische Probleme aus der Kerngrößenforschung.
Experientia I/4 (1945) 103
7. Hintzsche, E. : Biologische Statistik durch materialgerechte Klasseneinteilung.
Vortrag in Schweiz.Ges.Statistik und Volkswirtschaft, 1946 .
cit. b. Wilflingseder (35)
8. Hintzsche, E. : Über Normalkurven der Kerngrößenverteilung .
Mitt.naturforsch.Ges., Bern, 4 (1946) 20
cit.b.Wilflingseder (35)
9. Hittmair, A. : Blutdiagnostik für den prakt.Arzt.
(5. Aufl.) Wien 1946.
10. Jakobj, W. : Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdoppelung ihres Volumens.
Roux Arch.f.Entw. mech. 106 (1925) 124
11. Jakobj, W. : Volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen des Menschen und das allg.Problem der Zellkerngröße.
Erg.anat.Anzeig. 72 (1931) 236
cit.b.Freerksen (2) .
12. Jakobj, W. : Die Zellkerngröße beim Menschen.
Zschr.f.mikr.anat.Forschg. 38 (1935) 161
cit.b.Leibetseder (15)
13. Jakoby, W. : Roux Arch. Entw.mech. 141 (1942) 584
cit.b.Leibetseder (15)
14. Leibetseder, F. : Karyometrie und Zytometrie.
Handbuch der gesamten Hämatologie
Hrsg. Heilmeyer, L. und Hittmair, A.
Verlag Urban & Schwarzenberg 1960
15. Leibetseder, F. : Erythropoese und Zellkerngröße.
Wiener Zschr.f.innere Med. 29 (1948) 396

16. Leibetseder, F. : Die Erythropoese bei den Eisenmangelanämien.
Acta haemat. 8 (1952) 161
17. Maximow, A. : Bindegewebe und blutbildende Gewebe.
Möllendorff's Handbuch d. mikroskop. Anat. d.
Menschen Bd. 2, 1. Teil .
cit. b. Leibetseder (15)
18. Naegeli, O. : Blutkrankheiten und Blutdiagnostik
Berlin 1931
19. Neumann, E. : Virchows Arch. 119 (1890) 385
cit. b. Leibetseder (15)
20. Niepage, H. : Pers. Mitteilung.
21. Pappenheim : Fol. haematolog. 24 (1919) 1
cit. b. Leibetseder (15)
22. Rohr, K. : Das menschliche Knochenmark.
Stuttgart 1960
23. Schwarz, E. : Maturation and Proliferation in Normo- and
Megaloblastic Erythropoiesis.
Acta medica Scandinavica 139 (1951) 445
24. Stobbe, H. : Hämatologischer Atlas.
Berlin 1960
25. Thorelli, B. : Acta med. scand. Suppl. 200 (1947)
cit. b. Weicker (29)
26. Undritz, E. : Hämatologische Tafeln 1952
Sandoz A.-G. Nürnberg .
27. Weicker, H. : Die hemi-homoplastische Teilung des Proerythroblasten - die Lösung des Stammzellproblems der Erythropoese.
Folia Haematologica 74 , (1952) 49
28. Weicker, H. : Das quantitative Gleichgewicht der Erythropoese.
Klinische Wochenschrift 31 (1953) 637
29. Weicker, H. : Exakte Kriterien des Knochenmarks:
Die Maß- und Mengenrelationen der Erythroblasten als Ausdruck der Reifungs- und Teilungsgesetze der Erythropoese.
Schweiz. Med. Wochenschrift, 8 (1954) 245,
30. Weicker, H. : Metrische Analyse und kombinatorische Logik als Methoden zur Aufschlüsselung erythropoetischer Probleme.
Schweiz. Med. Wochenschrift, 39 (1954) 1124
31. Weicker, H. : Die Erythroblastenmitosen .
Zschr. f. klin. Med. 151 (1954) 407
32. Weicker, H. : Die Morphogenese der Anämien als Ergebnis der metrisch-kombinatorischen Analyse der Erythroblasten.
Arztl. Wochenschrift 9 (1954) 1017

33. Weicker, H. und Scharfenberger, H.:

Das Megaloblasten-Erythroblastenproblem
unter karyo- und cytometrischen Gesichtspunkten.

Dtsch. Arch. f. klin. Med. 202 (1955/6) 133

34. Weidenreich

: Erg. Anat. und Entwicklungsgeschichte
14, 345 (1904)

cit. b. Leibetseder (15)

35. Wilflingseder, P.

: Karyometrik.

Mikroskopie (Wien) 3 (1948) 243

36. Wilton

: Unregelmäßige Teilungsfolge der Erythrocyten .

Acta path.-microbiol. scand. 25 (1948) 61

cit. b. Weicker (29)

37. Wolfers, H.

: Erythroblastenkerngröße während der Blutregeneration und ihre Beziehungen zur Erythrocytengröße.

Klin. Wochenschrift 29 (1951) 380

38. Ziegler, D.

: Kerngröße und Kernplasmarelationen bei der Erythropoese.

Med. Diss. Heidelberg 1953

39. Zuelzer, W.

: Amer. J. Dis. Child. 77 (1949) 482

cit. b. Weicker (29)

Ich danke Herrn Privatdozenten Dr. H. N i e p a g e
für die Überlassung des Themas und Ratschläge bei
der Auswertung und der Deutschen Forschungsgemein-
schaft für die Unterstützung mit Sachmitteln.

Lebenslauf.

Am 29. 4. 1934 wurde ich, Helmut Schrank, als drittes Kind des Dr.med. Hans Schrank und seiner Frau Hildegard, geb.Brasch, in Berlin-Tempelhof geboren. Dort wurde ich 1940 in die 12.Volksschule eingeschult. 1943 zogen wir nach Potsdam um, wo ich auch nach Kriegsende zur Schule ging, bis mir dort der Besuch der Oberstufe verweigert wurde. Nach drei Jahren Schulbesuch in West-Berlin setzte ich die Oberstufe in der humanistischen Klasse der Helmholtz Schule in Potsdam fort und bestand dort im Juni 1954 die Reifeprüfung mit der Note " Gut " .

Ab September 1954 studierte ich an der Humboldt-Universität Berlin Veterinärmedizin, wo ich 1955 das Vorphysikum ablegte. Ab Wintersemester 1955/56 setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort. Im Mai 1957 bestand ich das Physikum mit der Note " Befriedigend ", studierte dann zwei Jahre lang an der Justus-Liebig-Universität in Gießen und bestand das Staatsexamen mit der Gesamtnote " Gut " am 22. 11. 1963 an der Freien Universität in Berlin.

